

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006819

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-108443  
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 8 4 4 3

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 0 8 4 4 3

出 願 人  
Applicant(s): 株式会社クラレ

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



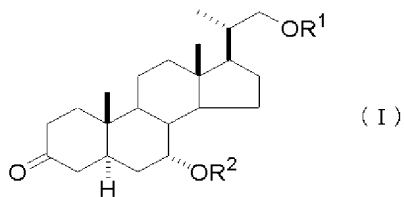
【書類名】	特許願
【整理番号】	A6283
【提出日】	平成16年 3月31日
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07J 9/00
【発明者】	
【住所又は居所】	岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社クラレ内
【氏名】	小役丸 健一
【特許出願人】	
【識別番号】	000001085
【氏名又は名称】	株式会社クラレ
【代理人】	
【識別番号】	100080791
【弁理士】	
【氏名又は名称】	高島 一
【電話番号】	06-6227-1156
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	006965
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【包括委任状番号】	9712298

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

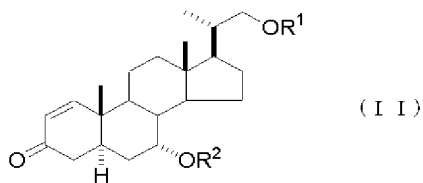
一般式（I）

【化 1】



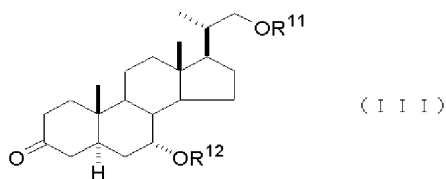
（式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す。）  
で示される 5 $\alpha$ -プレグナン誘導体および一般式（I I）

【化 2】



（式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同意義を表す。）で示される 5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の混合物中の前記一般式（I I）で示される 5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の二重結合を還元することを特徴とする、一般式（I I I）

【化 3】



（式中、R<sup>1 1</sup> および R<sup>1 2</sup> は同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す。）で示される 5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の製造方法。

【請求項 2】

R<sup>2</sup> および R<sup>1 2</sup> が水素原子である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> および R<sup>1 1</sup> がシリル基（該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。）である請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

R<sup>1</sup> および R<sup>1 1</sup> が t e r t -ブチルジメチルシリル基である請求項 3 記載の製造方法。

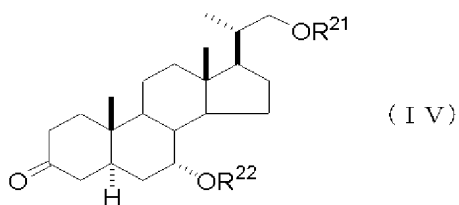
【請求項 5】

R<sup>1</sup> および R<sup>1 1</sup> が水素原子である請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 6】

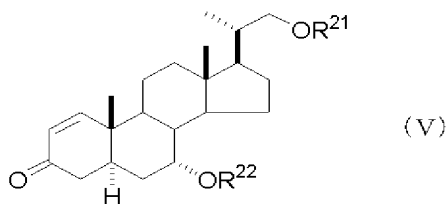
（a）一般式（I V）

【化 4】



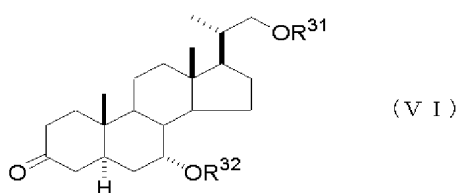
(式中、 $R^{21}$  は水酸基の保護基を表し、 $R^{22}$  は水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される  $5\alpha$ -プレグナン誘導体および一般式 (V)

【化 5】



(式中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  は前記と同意義を表す。) で示される  $5\alpha$ -プレグナン誘導体の混合物中の前記一般式 (V) で示される  $5\alpha$ -プレグナン誘導体の二重結合を還元することにより、一般式 (VI)

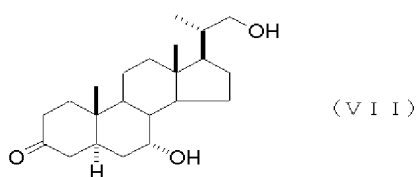
【化 6】



(式中、 $R^{31}$  は水酸基の保護基を表し、 $R^{32}$  は水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される  $5\alpha$ -プレグナン誘導体を得る工程；および

(b) 前記 (a) で示される工程で得られる前記一般式 (VI) で示される  $5\alpha$ -プレグナン誘導体の水酸基の保護基を脱保護する工程を包含することを特徴とする、式 (VII)

【化 7】



で示される (20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オンの製造方法。

【請求項 7】

$R^{22}$  および  $R^{32}$  が水素原子である請求項 6 記載の製造方法。

【請求項 8】

$R^{21}$  および  $R^{31}$  がシリル基 (該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。) である請求項 7 記載の製造方法。

【請求項 9】

R<sup>2</sup><sub>1</sub> および R<sup>3</sup><sub>1</sub> が t e r t -ブチルジメチルシリル基である請求項 8 記載の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】  $5\alpha$ -プレグナン誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、スクアラミンの合成中間体として有用な  $5\alpha$ -プレグナン誘導体の製造方法に関する。

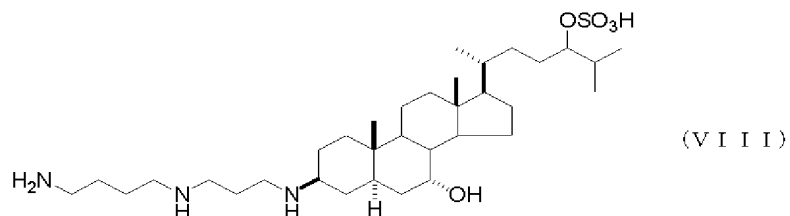
【背景技術】

【0002】

式(VIII)

【0003】

【化1】



【0004】

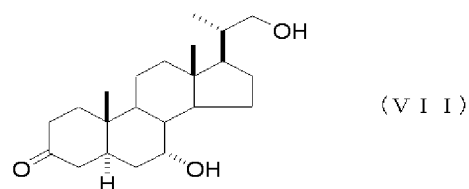
で示されるスクアラミン(squalamine)は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌などに対する強力な抗菌活性を有するとともに、抗ガン活性を有することが報告され、新たな抗生物質として注目されている化合物である。

【0005】

従来、スクアラミンはサメの肝臓から抽出されていたが、その抽出効率が0.001~0.002wt%ときわめて低いため、化学的合成方法が種々検討されてきた。特に、式(VI)

【0006】

【化2】

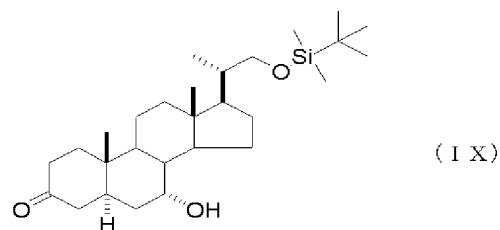


【0007】

で示される(20S)- $7\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル- $5\alpha$ -プレグナ-3-オン(特許文献1、非特許文献1参照)および式(IX)

【0008】

【化3】



【0009】

で示される(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ- $7\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル- $5\alpha$ -プレグナ-3-オン(特許文献2参照)は比較的短工程でスクアラミンに導くことができる有用な中間体であることが知られている。

【0010】

従来、(20S)- $7\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル- $5\alpha$ -プレグナ-3-オンを製造する方法としては、5位を $\alpha$ 体に立体選択的に還元することを目的として(2

0 S) - 7  $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-4-エン-3-オンを液体アンモニア存在下で30当量以上の金属リチウムを用いる、いわゆるバーチ還元に付する方法(特許文献1参照)、あるいは(20 S) - 7  $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンを液体アンモニア存在下で10当量の金属リチウムを用いてバーチ還元する方法(特許文献3参照)などが開発されてきた。

#### 【0011】

また、(20 S) - 21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7  $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5  $\alpha$ -プレグナ-3-オンを製造する方法としては、(20 S) - 7  $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オンを上記の方法で還元して(20 S) - 7  $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5  $\alpha$ -プレグナ-3-オンを得た後、誘導体化する方法(特許文献2参照)が知られていた。

【特許文献1】国際公開第01/79255号パンフレット

【特許文献2】国際公開第03/51904号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/20552号パンフレット

【非特許文献1】「オーガニック レターズ(Organic Letters)」  
、2000年、第2号、p. 2921

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

しかしながら、上記の方法の収率は高いものでも71%にとどまるため、プレグナン誘導体が高価な素材であることを考えれば、好適な製造方法とは言えず、工業的实施を行うにはなお改良の余地を残していた。

#### 【0013】

前記従来反応は、少なくとも4, 5位に二重結合を持つ不飽和ケトン为原料化合物として、立体選択的に5  $\alpha$  体に変換されたケトン誘導体を得ることが目的である。すなわち、前記従来反応は、不飽和ケトン飽和ケトンに変換する、いわゆる部分還元に相当するが、副反応としてオーバーリアクションを引き起こし、飽和ケトンの還元によってアルコール体生成することが判明している。この反応を回避するためには、部分還元に必要なだけの当量の還元剤を使用して反応を行うことが非常に重要であるが、実際には金属リチウムが大過剰で使用されている。

本発明者等は、従来法におけるこのような低収率が、原料プレグナン誘導体の21位に遊離の水酸基が存在すること、すなわち、還元剤である金属リチウムが21位に置換する反応性の高い1級水酸基によって分解して還元能力を失うため、過剰のリチウムを使用せざるを得ず、また、該1級水酸基は還元反応の際に良好なプロトン供与体としても作用するため、結果として副反応であるオーバーリアクションによるアルコール体の副生を引き起こしていたことに起因していることを突き止めた。

#### 【0014】

すなわち、本発明者は、21位の水酸基を保護した化合物为原料化合物として反応を行うことにより、該水酸基による還元剤の分解およびプロトン供与体としての作用が抑制され、部分還元に必要なだけの当量の還元剤を使用して反応を行うことを可能にすることができると見出した。特に還元剤の当量を従来法よりも大幅に低減することにより、飽和ケトンの還元を有意に抑制して、目的物である5  $\alpha$ -飽和ケトンに高収率に導くことができることを見出した。しかしながら、一方で、5  $\alpha$ -1-エン-3-オン体が不純物として残存し、それと目的物である5  $\alpha$ -飽和ケトンとの化学構造が酷似することに起因して、分離除去が再結晶法やシリカゲルクロマトグラフィーなどの通常用いられる精製方法では極めて困難であった。このことは、通常高純度であることを要求される医薬品中間体の製造方法としては非常に問題であった。すなわち、本発明の解決しようとする課題は、スクアラミンの中間体として有用である(20 S) - 7  $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-3-オン誘導体を製造する方法において、除去精製が困難であることが問題となる5  $\alpha$ -1-エン-3-オン体を除去不要にする方法を提供することにある。



【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者が鋭意検討したところ、目的物である $5\alpha$ -飽和ケトン体および問題となる不純物である $5\alpha$ -1-エン-3-オン体の混合物を還元反応に付すことにより、該混合物中における $5\alpha$ -飽和ケトン体を損なうことなく、 $5\alpha$ -1-エン-3-オン体の二重結合のみを還元することが可能であり、しかも還元された $5\alpha$ -1-エン-3-オン体は目的物である $5\alpha$ -飽和ケトン体に変換され、有効に利用できることを見出し、問題点を解決するに到った。

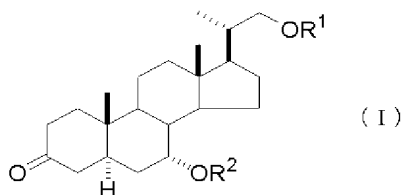
【0016】

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

(1) 一般式 (I)

【0017】

【化4】

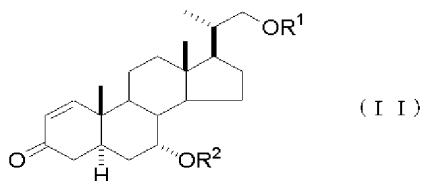


【0018】

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される $5\alpha$ -プレグナン誘導体 (以下、本明細書において化合物 (I) と呼ぶことがある。) および一般式 (II)

【0019】

【化5】

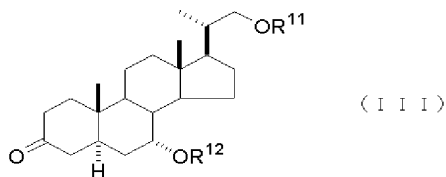


【0020】

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前記と同意義を表す。) で示される $5\alpha$ -プレグナン誘導体の混合物中の一般式 (II) で示される $5\alpha$ -プレグナン誘導体 (以下、本明細書において化合物 (II) と呼ぶことがある。) の二重結合を還元することを特徴とする、一般式 (III)

【0021】

【化6】



【0022】

(式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す。) で示される $5\alpha$ -プレグナン誘導体 (以下、本明細書において化合物 (III) と呼ぶことがある。) の製造方法。

(2)  $R^2$  および  $R^{12}$  が水素原子である上記 (1) 記載の製造方法。

(3)  $R^1$  および  $R^{11}$  がシリル基 (該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または

異なる置換基を有する。)である上記(2)記載の製造方法。

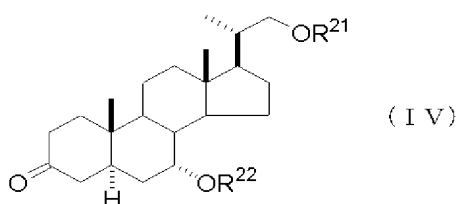
(4)  $R^{11}$  および  $R^{111}$  が *tert*-ブチルジメチルシリル基である上記(3)記載の製造方法。

(5)  $R^{11}$  および  $R^{111}$  が水素原子である上記(2)記載の製造方法。

(6) (a) 一般式(IV)

【0023】

【化7】

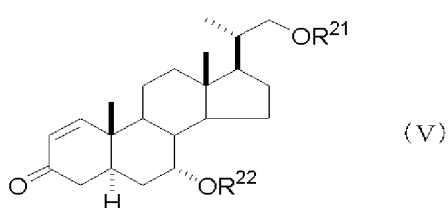


【0024】

(式中、 $R^{21}$  は水酸基の保護基を表し、 $R^{22}$  は水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(IV)と呼ぶことがある。)および一般式(V)

【0025】

【化8】

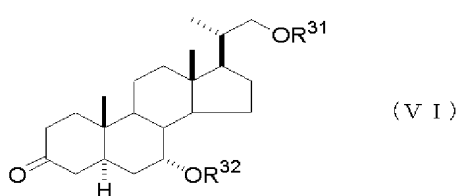


【0026】

(式中、 $R^{21}$  および  $R^{22}$  は前記と同意義を表す。)で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(V)と呼ぶことがある。)の混合物中の化合物(V)の二重結合を還元して、一般式(VI)

【0027】

【化9】



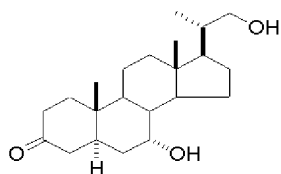
【0028】

(式中、 $R^{31}$  は水酸基の保護基を表し、 $R^{32}$  は水素原子または水酸基の保護基を表す。)で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体(以下、本明細書において化合物(VI)と呼ぶことがある。)を得る工程(以下、本明細書において工程(a)と呼ぶことがある。); および

(b) 工程(a)で得られる化合物(VI)の水酸基の保護基を脱保護する工程(以下、本明細書において工程(b)と呼ぶことがある。)を包含することを特徴とする、式(VII)

【0029】

【化 1 0】



(V I I)

【0 0 3 0】

で示される (2 0 S) - 7  $\alpha$ , 2 1 - ジヒドロキシ - 2 0 - メチル - 5  $\alpha$  - プレグナ - 1 - エン - 3 - オン (以下、本明細書において化合物 (V I I) と呼ぶことがある。) の製造方法。

(7) R<sup>2 2</sup> および R<sup>3 2</sup> が水素原子である上記 (6) 記載の製造方法。

(8) R<sup>2 1</sup> および R<sup>3 1</sup> がシリル基 (該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。) である上記 (7) 記載の製造方法。

(9) R<sup>2 1</sup> および R<sup>3 1</sup> が t e r t - ブチルジメチルシリル基である上記 (8) 記載の製造方法。

【発明の効果】

【0 0 3 1】

本発明の方法によれば、(2 0 S) - 7  $\alpha$ , 2 1 - ジヒドロキシ - 2 0 - メチル - 5  $\alpha$  - プレグナ - 3 - オン誘導体に混入し、分離除去が困難であった (2 0 S) - 7  $\alpha$ , 2 1 - ジヒドロキシ - 2 0 - メチル - 5  $\alpha$  - プレグナ - 1 - エン - 3 - オン誘導体を還元反応に付すことにより、該混合物中における目的物である該 5  $\alpha$  - 飽和ケトン体を損なうことなく、該 5  $\alpha$  - 1 - エン - 3 - オン体の二重結合のみを還元することが可能であり、しかも還元された 5  $\alpha$  - 1 - エン - 3 - オン体は目的物である 5  $\alpha$  - 飽和ケトン体に変換して有効に利用することが可能になった。また、本発明が完成することにより、プレグナン - 1, 4 - ジエン誘導体を立体選択的に還元して 5  $\alpha$  - プレグナン誘導体を製造する従来法において、2 1 位水酸基を保護した化合物を原料化合物として使用し、従来より少ない当量の還元剤を使用して還元する結果、オーバーリアクションによるアルコール体生成を回避して、医薬化合物の製造中間体として有用な 5  $\alpha$  - プレグナン誘導体を顕著に高収率で製造することを可能とした。また、部分還元に必要なだけの当量の還元剤を使用して反応を行うため、従来法におけるような還元剤の過剰使用を回避することができ、副反応を抑制するばかりでなく、経済効果も大きい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 3 2】

1. 記号の説明

上記一般式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>、R<sup>3 1</sup> および R<sup>3 2</sup> が表す水酸基の保護基としては、水酸基の保護基として作用する限りどのような保護基でもよいが、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基；アシル基 (例えば、ホルミル基、置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基等)；置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基；置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基；カルバモイル基 (例えば、窒素原子が置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基)；およびシリル基 (該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。) などが挙げられる。

【0 0 3 3】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>、R<sup>2 1</sup>、R<sup>2 2</sup>、R<sup>3 1</sup> および R<sup>3 2</sup> が表す水酸基の

保護基としてのアルキル基；アシル基が有するアルキル基；アルコキシカルボニル基が有するアルキル基；カルバモイル基が有するアルキル基；シリル基に置換したアルキル基およびアルコキシ基が有するアルキル基としては、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は1～12であるのが好ましく、炭素数は1～8であるのがより好ましい。かかるアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

#### 【0034】

上記のアルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよい。置換基の数は特に限定は無いが、1～6個が好ましく、2個以上の場合、同一または異なってもよい。当該置換基としては、例えば、フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基などの炭素数が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリール基；ビニル基、スチリル基などの炭素数が2～12、好ましくは2～10であり、置換基を有していてもよいアルケニル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8のアルコキシ基（当該アルコキシ基は、水酸基の保護基であるアルキル基と一緒に環構造（例えば、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランなど）を形成していてもよい。）；ベンジルオキシ基などの炭素数が7～12、好ましくは7～11のアラルキルオキシ基；アリルオキシ基などの炭素数が2～12、好ましくは2～8のアルケニルオキシ基；フェノキシ基、ナフチルオキシ基などの炭素数が6～12で、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリールオキシ基などが挙げられる。

#### 【0035】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>が表す水酸基の保護基としてのアシル基が有するアルケニル基としては、直鎖状、分岐状または環状のいずれでもよく、その炭素数は2～12であるのが好ましく、2～8であるのがより好ましい。かかるアルケニル基としては、例えばビニル基、1-メチルビニル基、1-プロペニル基、1-オクテニル基、1-ドデセニル基、1-シクロペンテニル基、1-シクロヘキセニル基などが挙げられる。

#### 【0036】

上記のアルケニル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよい。置換基の数は特に限定は無いが、1～6個が好ましく、2個以上の場合、同一または異なってもよい。当該置換基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアルキル基；フェニル基、トリル基、メトキシフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル基、フルオレニル基などの炭素数が6～12、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8のアルコキシ基；ベンジルオキシ基などの炭素数が7～12、好ましくは7～11のアラルキルオキシ基；アリルオキシ基などの炭素数が2～12、好ましくは2～8のアルケニルオキシ基；フェノキシ基、ナフチルオキシ基などの炭素数が6～12で、好ましくは6～10であり、置換基を有していてもよいアリールオキシ基などが挙げられる。

#### 【0037】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>が表す水酸基の保護基としてのアシル基が有するアリール基；アリールオキシカルボニル基が有するアリ

ール基；カルバモイル基が有するアリール基；シリル基に置換したアリール基およびアリールオキシ基が有するアリール基としては炭素数6～12であることが好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

#### 【0038】

上記のアリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよい。置換基の数は特に限定は無いが、1～6個が好ましく、2個以上の場合は、同一または異なってもよい。当該置換基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、ドデシルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアルコキシ基；ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロパノイルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、ドデカノイルオキシ基、シクロペンタンカルボニルオキシ基、シクロヘキサノールカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、メトキシベンゾイルオキシ基、ニトロベンゾイルオキシ基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であるアシルオキシ基；ニトロ基；シアノ基；ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、オクタノイル基、ドデカノイル基、シクロペンタンカルボニル基、シクロヘキサノールカルボニル基、ベンゾイル基、メトキシベンゾイル基、ニトロベンゾイル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が1～12、好ましくは1～8であり、置換基を有していてもよいアシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ドデシルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基などの直鎖状、分岐状または環状の炭素数が2～13、好ましくは2～9であるアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基などの炭素数が8～13、好ましくは8～12であるアラキルオキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基などの炭素数が3～13、好ましくは3～9であるアルケニルオキシカルボニル基；窒素原子が有する任意の水素原子が、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、ドデシル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～12であるアルキル基、ベンジル基などの炭素数が7～12であるアラキル基、アリル基などの炭素数が2～12であるアルケニル基またはフェニル基、メトキシフェニル基、ナフチル基などの置換基を有していてもよい炭素数が6～12であるアリール基で置換されていてもよいカルバモイル基などが挙げられる。

#### 【0039】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、メトキシメチル基、tert-ブトキシメチル基、アリル基、ベンジルオキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、1-エトキシエチル基、1-ベンジルオキシエチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等が挙げられ、メチル基、エチル基、アリル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、2-テトラヒドロフラニル基、1-エトキシエチル基が好ましい。

#### 【0040】

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>が表す

水酸基の保護基のうち、アシル基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピパロイル基、メトキシアセチル基、クロトノイル基、シンナモイル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基などが挙げられ、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピパロイル基が好ましい。

#### 【0041】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアルコキシカルボニル基の具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、フルオレニルメトキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等が挙げられ、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基が好ましい。

#### 【0042】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ が表す水酸基の保護基のうち、置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニル基の具体例としては、フェノキシカルボニル基、p-ニトロフェノキシカルボニル基等が挙げられ、フェノキシカルボニル基が好ましい。

#### 【0043】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ が表す水酸基の保護基のうち、シリル基（該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。）の具体例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチルイソプロピルシリル基、ジエチルイソプロピルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリベンジルシリル基、tert-ブチルメトキシフェニルシリル基等が挙げられ、tert-ブチルジメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基が好ましく、tert-ブチルジメチルシリル基がより好ましい。

#### 【0044】

$R^1$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{21}$ および $R^{31}$ としては、シリル基（該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。）が好ましく、中でもtert-ブチルジメチルシリル基がより好ましい。

#### 【0045】

化合物（I）および化合物（II）の混合物、または化合物（IV）および化合物（V）の混合物における7位水酸基は保護されていても保護されていなくてもどちらでもよいが、保護基の導入反応を省略できるという観点からは保護されていないことが好ましい。すなわち、 $R^2$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{22}$ および $R^{32}$ としては、水素原子が好ましい。

#### 【0046】

### 2. 還元方法、反応条件

化合物（I）および化合物（II）の混合物中の化合物（II）を還元して化合物（III）を製造する方法、あるいは化合物（IV）および化合物（V）の混合物中の化合物（V）を還元して化合物（VI）を製造する方法に適用することができる還元方法は、特に限定されないが、例えば、遷移金属触媒を用いた接触還元、ヒドリド還元剤による還元、およびアルカリ金属またはアルカリ土類金属を作用させる還元方法などが挙げられる。これらのうち、ケトンの還元を抑制しやすいという観点から、遷移金属触媒を用いた接触還元が好ましい。以下、好ましい態様である遷移金属触媒を用いた接触還元について説明するが、該還元工程はこれに限定されるものではない。

#### 【0047】

当該接触還元は、化合物（Ⅰ）および化合物（ⅠⅠ）の混合物、または化合物（ⅠⅤ）および化合物（Ⅴ）の混合物を、遷移金属触媒の存在下、還元剤と反応させることにより行なわれる。

#### 【0048】

接触還元に用いられる遷移金属触媒の金属種としては特に限定はないが、例えばルテニウム、ロジウム、イリジウム、ニッケル、パラジウム、白金などが挙げられる。これらのうち、好ましくはニッケル、パラジウム、白金であり、パラジウムが最も好ましい。遷移金属触媒の形態は、反応系で溶解する錯体触媒（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム）、反応系に溶解しない不均一系触媒（例えば、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、パラジウム黒、酸化白金）のどちらでもよいが、触媒金属の反応系からの分離が容易な不均一系触媒、中でもパラジウム炭素、パラジウム黒が好ましい。

遷移金属触媒の使用量は、原料混合物に混入する化合物（ⅠⅠⅠ）または化合物（Ⅴ）の割合にもよるが、混合物全重量に対して0.01～100重量%、好ましくは0.1～10重量%である。

#### 【0049】

還元剤の種類としては特に限定はなく、分子状水素、ギ酸およびその塩などが挙げられ、分子状水素が好ましい。

分子状水素を還元剤に用いる場合の水素分圧は、 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^7$  Paの範囲であるのが好ましく、 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$  Paの範囲であるのがより好ましい。

#### 【0050】

反応温度は、好ましくは0～150℃の範囲であり、より好ましくは20～100℃の範囲である。反応時間は反応条件によって異なるが、工業的に実際に製造を行う観点からは、好ましくは0.1～20時間の範囲であり、より好ましくは1～10時間の範囲である。

#### 【0051】

また、反応は溶媒の存在下で行うことが好ましい。溶媒の種類としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロプロピルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレンなどの芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸メチルなどのエステル類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、1-オクタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N'-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどを単独あるいは組み合わせて使用しても良い。経済的観点からはアルカリ金属またはアルカリ土類金属による還元反応と同一の溶媒を使用することが好ましいため、これらのうち、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロプロピルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類が好ましく、より好ましくはテトラヒドロフランである。

溶媒の使用量は特に制限されないが、好ましくは混合物全重量に対して1～200重量倍の範囲であり、より好ましくは3～50重量倍である。

#### 【0052】

当該還元反応で得られる化合物（ⅠⅠⅠ）または化合物（ⅤⅠ）の単離精製方法は特に制限されるものではないが、触媒の除去、抽出操作などを行った後、再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィーを行うなどの有機化合物の後処理・単離・精製に通常用いられる方法を採用することができる。

#### 【0053】

当該還元反応において、化合物（Ⅰ）および化合物（ⅠⅠ）の混合物におけるR<sup>1</sup>およ

び $R^2$ で表される水酸基の保護基は、化合物（ⅠⅠⅠ）における $R^{11}$ および $R^{12}$ で表される水酸基の保護基と同一であってもよいし、異なってもよい。同様に、化合物（ⅠⅤ）および化合物（Ⅴ）の混合物における $R^{21}$ および $R^{22}$ で表される水酸基の保護基は、化合物（ⅤⅠ）における $R^{31}$ および $R^{32}$ で表される水酸基の保護基と同一であってもよいし、異なってもよい。すなわち、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ が表す水酸基の保護基は、脱保護可能な範囲において還元工程を実施することにより任意に変化してもよい。例えば、クロトノイル基は、還元反応によってブタノイル基に変化してもよい。

また、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{21}$ および $R^{22}$ が表す水酸基の保護基は当該還元工程を実施することによって脱保護を受けてもよい。かかる水酸基の保護基としては、例えばベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基などが挙げられる。

#### 【0054】

### 3. 工程（b）（脱保護方法、反応条件）

工程（b）における水酸基の保護基の脱保護に用いられる反応条件は特に限定されるものではないが、保護基の種類に応じて通常用いられる反応条件を選択して使用することができる。

例えば、水酸基の保護基が好ましい態様であるシリル基（該シリル基は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基および置換基を有していてもよいアリールオキシ基からなる群から選ばれる、同一または異なる置換基を有する。）である場合は、化合物（ⅤⅠ）を酸またはフッ化物塩と反応させることにより、脱保護することができる。以下、当該態様について説明するが、脱保護反応がこれに限定されるものではない。

#### 【0055】

触媒としての酸の種類としては特に限定はなく、例えば塩酸、硫酸、フッ化水素酸、臭化水素酸などの無機酸または酢酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸などが挙げられる。フッ化物塩の種類としては特に限定はなく、例えばフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化カリウム、フッ化ナトリウムなどが挙げられる。

触媒としての酸の使用量は、化合物（ⅤⅠ）に対して0.01～10モル倍の範囲であり、より好ましくは0.1～5モル倍の範囲である。

フッ化物塩の使用量は、化合物（ⅤⅠ）に含有される脱保護されるべき保護基の数によって決定される。好ましくは保護基1つに対して1～10モル倍の範囲であり、より好ましくは1～5モル倍の範囲である。

#### 【0056】

また、脱保護反応は溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒の種類としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素類などが挙げられる。経済的な観点からはアルカリ金属またはアルカリ土類金属による還元反応と同一の溶媒を使用することが好ましいため、これらのうち、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類が好ましく、より好ましくはテトラヒドロフランである。

溶媒の使用量は特に制限されないが、好ましくは化合物（ⅤⅠ）に対して1～100重量倍の範囲であり、より好ましくは3～50重量倍である。

#### 【0057】

反応温度は、好ましくは-20℃～120℃の範囲であり、より好ましくは0～80℃の範囲である。反応時間は、好ましくは0.1～20時間の範囲であり、より好ましくは1～10時間の範囲である。

#### 【0058】



工程（b）により製造される化合物（V I I）の単離精製方法は特に制限されるものではないが、抽出操作などを行った後、再結晶またはシリカゲルクロマトグラフィーを行うなどの有機化合物の後処理・単離・精製に通常用いられる方法を採用することができる。

#### 【0059】

#### 4. 原料の確保

本発明における原料化合物である、化合物（I）および化合物（I I）の混合物、または化合物（I V）および化合物（V）の混合物を製造する方法は特に限定されないが、例えば、（20S）-7 $\alpha$ ，21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナー-1，4-ジエン-3-オンまたはその21位水酸基を保護基で保護した誘導体（以下1，4-ジエン-3-オン誘導体と呼ぶ。）にリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属またはマグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウムなどのアルカリ土類金属などの金属元素を作用させる工程が含まれる。これらのうち、好ましくはリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属であり、より好ましくはリチウムである。

#### 【0060】

これらのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の使用量は、1，4-ジエン-3-オン誘導体の4，5位の二重結合の還元はほぼ完結し、かつ1，2位の二重結合が一部残存する程度にコントロールし得る量であれば特に限定はないが、ケトンの還元を有意に抑制するには、好ましくは1，4-ジエン-3-オン誘導体に対して3モル倍以上、10モル倍未満の範囲であり、より好ましくは3～8モル倍、さらに好ましくは3～6モル倍の範囲である。アルカリ金属またはアルカリ土類金属の使用量が当該範囲より少ない場合は、1，4-ジエン-3-オン誘導体の4，5位の二重結合の還元が完結しない虞れがあり、当該範囲より多い場合は、ケトンの還元等の副反応が進行する虞れがある。

#### 【0061】

反応温度は、好ましくは-100℃～50℃の範囲であり、より好ましくは-50℃～20℃の範囲である。反応時間は反応条件によって異なるが、工業的に実際に製造を行う観点からは、好ましくは0.1～20時間の範囲であり、より好ましくは1～10時間の範囲である。

#### 【0062】

また、当該還元反応はアンモニアおよび／またはアミンの存在下で行われる。アミンの種類としては特に限定はなく、例えばメチルアミン、エチルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミンなどの第1級アミン；ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピベリジンなどの第2級アミン；エチレンジアミン、ジアミノプロパン、N，N'-ジメチルエチレンジアミンなどの多価アミン；などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数が1～6のアミンが挙げられるが、アンモニアの使用が好ましい。

アンモニアまたはアミンの使用量は、好ましくは1，4-ジエン-3-オン誘導体に対して1～100重量倍の範囲であり、より好ましくは3～50重量倍である。

#### 【0063】

また、反応にはプロトン供給体を使用することが必要である。プロトン供給体の種類としては特に限定はなく、例えば塩酸、硫酸、炭酸などの無機酸またはギ酸、酢酸、安息香酸などの有機カルボン酸およびそれらのアンモニア塩またはアミン塩；水；アルコールなどが挙げられ、アルコールの使用が好ましい。限定されないアルコールの種類としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、1-ブタノール、1-オクタノール、1-ドデカノールなどの第1級アルコール；2-プロパノール、2-ブタノール、3-ペンタノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、2-オクタノールなどの第2級アルコール；2-メチル-2-プロパノール、tert-アミルアルコール、2-メチルヘキサノール、1-メチルシクロヘキサノールなどの第3級アルコール；エチレングリコール、1，4-ブタンジオール、2，4-ペンタンジオール、グリセリンなどの多価アルコール；などの直鎖状、分岐状もしくは環状の炭素数1～12のアルコールが挙げられる。好ましいアルコールの種類は第3級アルコールであり、より好ましくは2-メチル-2-プロパノールである。

プロトン供与体の使用量は、好ましくは1，4－ジエン－3－オン誘導体に対して2～20モル倍の範囲であり、より好ましくは2～8モル倍の範囲である。

#### 【0064】

プロトン供与体を反応系に投入する時機は特に制限されないが、例えば1，4－ジエン－3－オン誘導体がアルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応する前に反応系に投入する方法、あるいは1，4－ジエン－3－オン誘導体がアルカリ金属またはアルカリ土類金属と反応した後に反応系に投入する方法など一般に知られている方法から任意に選択することができる。

#### 【0065】

また、当該還元反応は溶媒の存在下で行ってもよい。溶媒の種類としては、反応に悪影響を与えない限り特に制限はないが、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル－tert－ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジメトキシエタン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素類などが挙げられる。これらのうち、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル－tert－ブチルエーテル、ジメトキシエタン、1，4－ジオキサンなどのエーテル類が好ましく、より好ましくはテトラヒドロフランである。

溶媒の使用量は特に制限されないが、好ましくは1，4－ジエン－3－オン誘導体に対して1～100重量倍の範囲であり、より好ましくは3～50重量倍である。

#### 【0066】

当該還元反応により、1，4－ジエン－3－オン誘導体は、プレグナン5位の水素原子が $\alpha$ 配置となるように立体選択的に還元される。ここで、立体選択的とは、プレグナン5位の水素原子が $\beta$ 配置となる異性体より、化合物(I)および化合物(II)が多く生成することを意味する。

#### 【0067】

当該還元反応の処理は特に制限されるものではないが、任意に水酸基の保護基の脱保護を行った後に、抽出操作などを行い、濃縮することによって化合物(I)および化合物(II)の混合物、あるいは化合物(IV)および化合物(V)を得ることができる。

#### 【0068】

また、1，4－ジエン－3－オン誘導体の原料となる、(20S)－7 $\alpha$ ，21－ジヒドロキシ－20－メチルプレグナー1，4－ジエン－3－オンは、3 $\alpha$ ，7 $\alpha$ －ジヒドロキシ－5 $\beta$ －コラン酸および／またはその塩を微生物を用いた変換反応に付す（特許第2525049号参照）ことにより、7 $\alpha$ －ヒドロキシ－3－オキソプレグナー1，4－ジエン－20 $\alpha$ －カルバルデヒドに誘導し、さらに水素化ホウ素ナトリウムで20位を還元する（国際公開第02／20552号パンフレット参照）ことにより容易に得ることができる。また(20S)－7 $\alpha$ ，21－ジヒドロキシ－20－メチルプレグナー4－エン－3－オンは3 $\alpha$ ，7 $\alpha$ －ジヒドロキシ－5 $\beta$ －コラン酸を微生物を用いた変換反応に付すことにより、7 $\alpha$ －ヒドロキシ－3－オキソプレグナー4－エン－20 $\alpha$ －カルバルデヒドに誘導し、さらに水素化ホウ素ナトリウムでアルデヒド基を還元する（国際公開第03／23047号パンフレット参照）ことにより容易に得ることができる。これらの水酸基を自体公知の方法により任意に保護することにより、該発明に供する化合物(I)とすることができる。

#### 【実施例】

#### 【0069】

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

#### 【0070】

##### 参考例1

(20S)－21－tert－ブチルジメチルシリルオキシ－7 $\alpha$ －ヒドロキシ－20－メチルプレグナー1，4－ジエン－3－オンの製造（シリル化）

窒素雰囲気下、容量200mlのフラスコに、(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン(8.79g、25.5mmol)、イミダゾール(2.60g、38.3mmol)およびテトラヒドロフラン(100ml)を入れて攪拌しながら溶解させ、水冷した。この溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン(5.00g、33.2mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解した溶液を内温が0~10℃に保たれるように滴下し、添加終了後、室温まで昇温してさらに1時間攪拌した。反応液を水(200ml)に加え、酢酸エチル(100ml)で2回抽出した。水層を分離した有機層を飽和食塩水(100ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、下記の物性を有する(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン(11.11g)を得た(収率95%)。

#### 【0071】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.03(s, 6H), 0.76(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.99(d, 3H, J=6.9Hz), 1.1-1.8(m, 15H), 2.03(dt, 1H, J=3.0, 12.9Hz), 2.48(dd, 1H, J=3.0, 13.9Hz), 2.75(dt, 1H, J=2.0, 13.9Hz), 3.28(dd, 1H, J=6.9, 9.9Hz), 3.56(dd, 1H, J=3.0, 9.9Hz), 4.05(bs, 1H), 6.14(dd, 1H, J=0.9, 2.0Hz), 6.24(dd, 1H, J=2.0, 9.9Hz), 7.08(d, 1H, J=9.9Hz)。

#### 【0072】

##### 参考例2

(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オンおよび(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オンの混合物の製造(バーチ還元)

窒素雰囲気下、容量300mlの3つ口フラスコに、テトラヒドロフラン(85ml)、(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチルプレグナ-1, 4-ジエン-3-オン(5.00g、10.9mmol)、t-ブタノール(3.47g、46.8mmol)を加え、-50℃以下に冷却し、液体アンモニア(85ml)を加えた。次いで、リチウム金属(0.32g、46.1mmol)を-50~-40℃に保ちながらゆっくり加え、添加終了後さらに-40℃で3時間攪拌した。反応液に酢酸アンモニウム(3.61g、46.8mmol)を加えた後、反応液を室温まで徐々に昇温しながら12時間攪拌し、アンモニアを除去した。得られたテトラヒドロフラン溶液に15%硫酸を加えて水層のpHを4~6とした後、有機層と水層を分離した。有機層をHPLCにて分析したところ、(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(3.81g、収率76%)、および(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン(0.65g、収率13%)を含有していた。

#### 【0073】

HPLC条件 カラム: TSK-gel 80TM, 4.6×250mm、カラム温度: 35℃、移動相: アセトニトリル/水=9/1、流速: 1ml/min、検出波長: 210nm、保持時間: (20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン=30min、(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン=24min

#### 【0074】

##### 参考例3

(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オンおよび(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オンの混合物の製造(脱シリル化)

窒素雰囲気下、容量200mlの3つ口フラスコに、参考例2で得られた(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(3.81g、8.2mmol)および(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン(0.65g、1.4mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液に、6N塩酸(2ml)を加え、40℃で2時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液を室温に冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液で水層のpHを8に調節した後、有機層を分離した。有機層をHPLCにて分析したところ、(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(2.76g、収率96%)および(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン(0.46g、収率95%)を含有していた。

#### 【0075】

HPLC条件 カラム: Vydac 218TP54 300A5u, 4.6×250mm、カラム温度: 35℃、移動相: アセトニトリル/水=3/7、流速: 1ml/min、検出波長: 210nm、保持時間: (20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン=30min、(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン=24min

#### 【0076】

##### 実施例1

(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オンの製造(水添)

窒素雰囲気下、200mlの3つ口フラスコに、参考例3で得られた(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(2.76g、7.9mmol)および(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オン(0.46g、1.3mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液を加え、10%Pd/C(50mg)を加えた後、水素雰囲気に置換して常圧下、50℃で5時間反応させた。HPLC分析にて(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オンの消失を確認した後、室温に冷却し窒素雰囲気に置換した後、触媒をろ別して反応液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、下記物性を有する(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(3.06g)を得た{収率95%(含有していた(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オンと(20S)-7 $\alpha$ , 21-ジヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-1-エン-3-オンの和を基準)}。

#### 【0077】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270MHz、CDCl<sub>3</sub>、TMS、ppm)  $\delta$ : 0.710(s, 3H), 1.01(s, 3H), 1.04(d, 3H, J=6.9Hz), 1.0-2.5(m, 22H), 3.34(dd, 1H, J=6.9, 10.9Hz), 3.61(dd, 1H, J=3.0, 10.9Hz), 3.84-3.85(brs, 1H)。

#### 【0078】

##### 実施例2

(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オンの製造(水添)

窒素雰囲気下、200mlの3つ口フラスコに、参考例2と同一の操作で得られた(20S)-21-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-7 $\alpha$ -ヒドロキシ-20-メチル-5 $\alpha$ -プレグナ-3-オン(4.09g、8.8mmol、収率82%)、および(

(20S)-21-tert-butyl-7 $\alpha$ -hydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-one (0.52 g, 1.1 mmol, 10%) を含有するテトラヒドロフラン溶液を加え、10% Pd/C (50 mg) を加えた後、水素雰囲気に変換して常圧下、50℃で5時間反応させた。HPLC分析にて(20S)-21-tert-butyl-7 $\alpha$ -hydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-oneの消失を確認した後、室温に冷却し窒素雰囲気に変換した後、触媒をろ別した。これをHPLCにて分析したところ、(20S)-21-tert-butyl-7 $\alpha$ -hydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-oneを(4.47 g)含有していた(収率97%)。

#### 【0079】

##### 実施例3

(20S)-7 $\alpha$ , 21-dihydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-one (脱シリル化)

窒素雰囲気下、容量200 mlの3つ口フラスコに、実施例2で得られた(20S)-21-tert-butyl-7 $\alpha$ -hydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-one (4.47 g, 9.7 mmol) を含有するテトラヒドロフラン溶液に、6 N塩酸(2 ml)を加え、40℃で2時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、反応液を室温に冷却し、10%水酸化ナトリウム水溶液で水層のpHを8に調節した後、有機層を分離して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、下記物性を有する(20S)-7 $\alpha$ , 21-dihydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-one (3.15 g)を得た(収率94%)。

#### 【0080】

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm)  $\delta$ :  
0.710 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.04 (d, 3H, J=6.9 Hz), 1.0-2.5 (m, 22H), 3.34 (dd, 1H, J=6.9, 10.9 Hz), 3.61 (dd, 1H, J=3.0, 10.9 Hz), 3.84-3.85 (br s, 1H)。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0081】

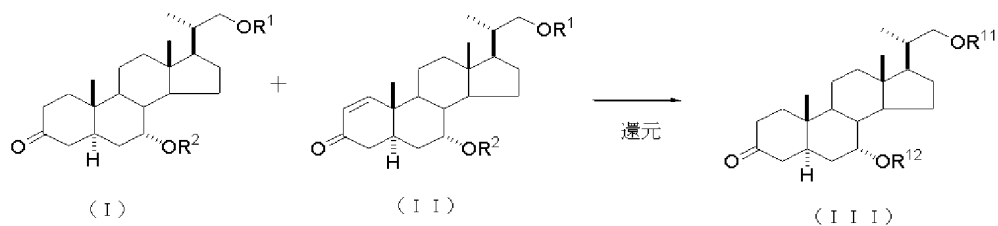
本発明により製造される化合物(III)および化合物(VII)((20S)-7 $\alpha$ , 21-dihydroxy-20-methyl-5 $\alpha$ -pregnan-3-one)は、国際公開第01/79255号パンフレットに記載の方法により、スクアラミンに容易に導くことができる。したがって、本発明の方法は、スクアラミンの合成中間体の製造に有利に利用される。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 スクアラミンの合成中間体として有用な5 $\alpha$ -プレグナン誘導体を、入手容易な原料より、高収率に製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式（I）および一般式（II）で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の混合物中の一般式（II）で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の二重結合を還元することを特徴とする、一般式（III）で示される5 $\alpha$ -プレグナン誘導体の製造方法。



（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は同一または異なって水素原子または水酸基の保護基を表す。）

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 0 0 1 0 8 5

19900809

新規登録

5 9 2 0 5 0 0 6 5

岡山県倉敷市酒津 1 6 2 1 番地

株式会社 クラレ